UNIVERSITÉ PAUL SABATIER

UNITÉS MÉDICALES
TOULOUSE

ANNÉE 1972 N° d'ordre 45

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUES DE LA MALADIE OSSEUSE DE PAGET

(A propos de trois observations)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Octobre 1972

par

Jean-Claude RUMEAU
Interne des hôpitaux pychiatriques

Membres du Jury... MM. L. GAYRAL, Président
J. LAPORTE
C. GREZES RUEFF
C. GLEIZES
A. BES
Assesseurs

TOULOUSE
IMPRIMERIE P. ABRIBAT
80, rue Henri-Desbals
1972

U. E. R. DES SCIENCES MEDICALES

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES MEDICALES

Président de l'Université	M. LARENG
1er Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Purpan	M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Rangueil	M. ENJALBERT

DOYENS HONORAIRES

MM. LAZORTHES, CALVET, BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, CALMETTES, THOMAS, LAGROT, DESFORGES-MERIEL, FABRE P., JAHIER, SENDRAIL, PONS.

PROFESSEURS

Clinique médicale et cardiologique	MM. DARDENNE
Clinique médicale Sud	GADRAT
Clinique chirurgicale	GEDEON
Clinique chirurgicale A et gynécologie	POULHES
Clinique chirurgicale B et du cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	PASQUIE
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique ..	FICAT
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique des maladies infectieuses	ARMENGAUD M.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique médicale de la première enfance	REGNIER
Clinique de neuro-chirurgie ..	LAZORTHES G.
Clinique neurologique et psychiatrique	GERAUD
Clinique obstétricale	PONTONNIER
Clinique odonto - stomatologique	CADENAT
Clinique ophtalmologique	DEODATI
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique de pneumo-phtisiologie	DELAUDE
Clinique rhumatologique	RUFFIE René
Accouchement et obstétricie sociale	MONROZIES
Anatomie	BASTIDE
Anatomie pathologique	FABRE Jacques
Anatomie appliquée	...
Anesthésie et Réanimation ..	LARENG Louis
Bactériologie	Mme ENJALBERT
Biophysique médicale A	MM. AUVERGNAT
Biophysique médicale B	BRU
Cardiologie clinique et expérimentale	CALAZEL
Chimie biologique	VALDIGUIE Paul
Electroradiologie	MARQUES
Embryologie générale	BROUSSY Jean
Hématologie	RUFFIE Jacques
Histologie	BIMES
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	DENARD
Hygiène et médecine sociale	MONNIER
Immunologie	DUCOS
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale	BOULARD
Pathologie médicale	RIBAUT
Physiologie	LAPORTE Yves
Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET
Séméiologie et clinique médicale	LAPORTE Jacqu.
Thérapeutique	DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie pathologique	MM. BOUISSOU
Biochimie médicale	DOUSTE-BLAZY
Histologie et embryologie ..	GUILHEM
Histologie et embryologie	RASCOL
Neurologie	PLANEL
Oto-rhino-laryngologie	CLAUX
Physiologie	MONTASTRUC
Physiologie	BESSOU
Pneumo-phtisiologie	MIGUERES
Médecine Interne	LE TALLEC

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	M. FABRE Jean
Bactériologie - Parasitologie - Virologie	Mme LARENG M.-B.
Biochimie médicale	MM. VALDIGUIE Pre
Carcinologie	ESTRADE
Chirurgie générale	SARRAZIN
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	ESCHAPASSE
Electroradiologie	ROULLEAU
Dermatologie - Vénéréologie .	DUPRE
Médecine légale	GREZES-RUEFF
Médecine générale et thérapeutique	BOLLINELLI
Médecine générale	ARLET Jacques
Pédiatrie	DALOUS
Neurochirurgie	ESPAGNO Jcq.
Psychiatrie	GAYRAL
Médecine générale et thérapeutique	SUC
Médecine générale	RIBET
Ophtalmologie	BEC
Physiologie	GERAL J.-Pierre

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et organogénèse ..	JUSKIEWENSKI
Anesthésiologie	VIRENQUE C.
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER
Biophysique	M. REGIS
Biophysique	GUIRAUD Robert
Cardiologie	BOUNHOURE
Chirurgie générale	ESCAT Jean
Chirurgie générale	COSTAGLIOLA
Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire	PUEL
Gynécologie et Obstétrique ..	PONTONNIER G
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	SOLEILHAVOUP
Immunologie, Hématologie, Maladies du sang	BIERME Robert
Médecine générale et Thérapeutique	BES
Médecine interne	FEDOU Robert
Médecine du Travail	PUJOL M.
Néphrologie	CONTE Jean
Neurochirurgie	LAZORTHES Y.
Orthopédie - Traumatologie - Chirurgie Plastique	UTHEZA Guy
Parasitologie	LARROUY
Pédiatrie génétique médicale .	ROCHICCIOLI P.
Pneumo-Phtisiologie	ALBAREDE J.-L.
Pneumo-Phtisiologie	JOVER
Physiologie	PAGES Bernard
Radiologie	COMBES Pierre
Rhumatologie	FOURNIE A.
Thérapeutique - Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	SALVADOR M.
Urologie	PONTONNIER F.

AGREGES

Chirurgie générale	GAUBERT

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM. SOUQUET
Pathologie expérimentale	GLEIZES
Obstétrique	ESPAGNO G.

ADMINISTRATION : Secrétaire Général de l'Université .... M. PRINEAU J.-P.

L'Université Paul-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIVERSITE PAUL SABATIER

UNITÉS MÉDICALES
TOULOUSE

ANNÉE 1972 N° d'ordre 45

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUES DE LA MALADIE OSSEUSE DE PAGET

(A propos de trois observations)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Octobre 1972

par

Jean-Claude RUMEAU
Interne des hôpitaux pychiatriques

Membres du Jury... MM. L. GAYRAL, Président
J. LAPORTE, C. GREZES RUEFF, C. GLEIZES, A. BES — Assesseurs

TOULOUSE
IMPRIMERIE P. ABRIBAT
80, rue Henri-Desbals
1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Je leur dédie ce travail en témoignage de leurs sacrifices et de leur amour. Mon immense attachement.

A MON EPOUSE ET A MA FILLE ANNE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GAYRAL

Professeur de Psychiatrie et de Psychologie Médicale,
Médecin des Hôpitaux
Président de la Commission de Psychiatrie des U.E.R. des Sciences Médicales

Il nous fait le grand honneur de présider notre jury de thèse.

Qu'il veuille bien trouver dans ce modeste travail l'expression de notre profonde admiration.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

Professeur de Séméiologie et Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR GREZES-RUEFF

Professeur de Médecine Légale,
Biologiste des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR GLEIZES

Professeur agrégé de Pathologie expérimentale

MONSIEUR LE PROFESSEUR BES

Maître de Conférence agrégé,
Médecine générale et thérapeutique,
Médecin des Hôpitaux

Ils nous font le grand honneur d'être nos Juges.
Qu'ils en soient ici vivement remerciés.

A nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux de Toulouse

A MONSIEUR LE DOCTEUR AJZENBERG

Médecin des Hôpitaux psychiatriques,
Médecin-Chef du Centre Psychothérapique Pinel

Pour la qualité de l'enseignement dont vous nous avez fait bénéficier pendant quatre ans, et pour l'amitié dont vous nous gratifiez,

Puissiez-vous trouver ici le modeste témoignage de notre profonde gratitude.

AU DOCTEUR PARVIZ FARHANGUE

A JEAN-FRANÇOIS LAVILLE

PLAN

INTRODUCTION 13

PREMIERE PARTIE

Les manifestations somatiques, radiologiques et biologiques de la maladie osseuse de Paget.

— 1) *Historique* 17

— 2) *Hypothèses étiologiques* 18

— 3) *Etude clinique* 19

— 4) *Etude radiologique* 23

— 5) *Etude biologique* 26

DEUXIEME PARTIE

Etude des manifestations psychiatriques chez trois malades pagétiques.

— 1) *Observation n° 1* 33

— 2) *Observation n° 2* 38

— 3) *Observation n° 3* 42

TROISIEME PARTIE

Essai d'étude pathogénique des troubles psychiatriques de la maladie osseuse de Paget.

— 1) *Considérations générales* 49

— 2) *Les grands courants pathogéniques* 50

— 3) *Conclusions* 54

CONCLUSION 57

BIBLIOGRAPHIE 59

INTRODUCTION

Lorsqu'en 1876 Sir James Paget décrivait à propos de 23 cas la maladie qui porte aujourd'hui son nom, il soulignait de manière catégorique l'absence de troubles psychiques malgré les importantes altérations morphologiques des os du crâne des malades qui en sont atteints.

Depuis cette époque, la plupart des travaux inhérents à cette maladie ont été consacrés à ses divers aspects somatiques, radiologiques et biologiques. Cependant depuis la thèse de Vincent en 1904 qui évoquait la fréquence particulière de l'évolution démentielle de la maladie osseuse de Paget, quelques auteurs notamment MM. Riser, Gayral, Lazorthes en 1948, Baruk et Munaged en 1949, Joubert, Echenoz et Misrahi en 1958, s'attachaient à décrire avec une grande rigueur les troubles psychiques entrant dans le cadre de cette maladie.

Ces travaux, en brisant le carcan quelque peu rigide des premières constatations de Paget, ouvraient à la maladie une voie nouvelle, en faisaient un ensemble bien plus vaste marquant l'individu dans son unité somato-psychique.

Avant d'aborder, sur le plan psychiatrique, les descriptions de nos propres observations, il nous paraît utile, pour plus de clarté et afin que notre travail soit inscrit dans un cadre plus cohérent, de brosser les caractères essentiels des manifestations somatiques, radiologiques et biologiques de la maladie osseuse de Paget tels que nous les connaissons aujourd'hui et tels que nous les avons rencontrés chez nos malades. Nous consacrerons le second chapitre à l'étude des manifestations psychiatriques de nos trois malades :

— *Observation n° 1 :* M. Mol... Ludovic, âgé de 82 ans,

— *Observation n° 2 :* M. Sche... Jean, âgé de 45 ans.

— *Observation n° 3 :* M^{me} Arb... Paule, âgée de 71 ans.

Nous achèverons notre travail par une approche pathogénique des troubles psychiques rencontrés au cours de la maladie osseuse de Paget.

Nous remercions particulièrement Monsieur le Docteur Daniel Ajzenberg, Médecin-Chef du Centre psychothérapique Ph. Pinel (Lavaur) qui a suscité ce travail et nous a éclairé constamment de ses précieux conseils.

Première partie

LES MANIFESTATIONS SOMATIQUES RADIOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES DE LA MALADIE OSSEUSE DE PAGET

I. — LE CADRE HISTORIQUE

S'il revient à Paget d'avoir étudié et suivi à partir de 1876, 23 cas de maladie qui porte son nom, nous devons signaler qu'avant lui, le Français Rullier dès 1809 et le Hongrois Czerny en 1873, avaient décrit en termes quelque peu confus quant à l'aspect anatomo-pathologique mais de façon indiscutable sur le plan séméiologique, des cas de maladie osseuse de Paget.

En 1891, Recklinghausen présente plusieurs cas évidents qu'il ne sait pas rattacher aux travaux antérieurs de Paget et les intègre dans l'hyperparathyroidisme et la dysplasie fibreuse des os.

En 1926, Leri et Schmorl publient des études approfondies sur la morphologie des lésions osseuses pagétiques et sur certains aspects cliniques.

En 1929, Hunter découvre l'augmentation de la phosphatase alcaline dans le sérum sanguin des pagétiques. Il s'agit là d'un fait biologique important. Ces travaux sont ensuite repris et complétés par Bodanski, Ky, Gutmann, Kasabao, en France par Pautrat, Courtois et Plumel.

Plusieurs études sur les localisations crâniennes de la maladie sont publiées par Moore en 1923 (ostéoporose circonscrite du crâne) par Sosman et Schiller en 1927, surtout par J.A. Lièvre en 1950, 1959, 1965, qui leur a consacré de très nombreux articles.

Si cette somme considérable de travaux n'a embrassé que les manifestations somatiques, radiologiques et biologiques de la maladie osseuse de Paget, peu d'entre eux décrivent de manière systématique les troubles psychiques qui en découlent assez souvent.

En 1904, Vincent dans sa thèse note quelques formes démentielles survenant fréquemment chez de vieux malades pagétiques.

Culler et Bertrand en 1945, s'attachent à la description des troubles neurologiques par compression médullaire et de quelques troubles mentaux assez peu précis qui s'y associent.

Les travaux essentiels sur ce sujet sont publiés en 1948 par M. Riser, L. Gayral, G. Lazorthes et Hyvert, puis par Baruk en 1949, Joubert, Echenoz, Misrahi en 1958, Biasci et Jaria la même année, Katzeinstein, Sutro en 1960. Toutes ces études mettent l'accent sur les divers troubles psychiques qui révèlent une maladie osseuse de Paget ou qui surviennent chez des pagétiques connus.

II. — LES HYPOTHESES ETIOLOGIQUES

Les manifestations somatiques de la maladie osseuse de Paget ne constituent pas une entité nouvelle. Certaines lésions pagétiques des os ont été identifiées sur un crâne de l'ère gallo-romaine et sur un crâne d'une tombe égyptienne. Certains auteurs prétendent même que le crâne de l'homme de Néanderthal est un crâne pagétique.

Il s'agit en fait d'une maladie osseuse assez banale. La fréquence de 1,5 % à 2 % donnée par certaines statistiques en ce qui concerne l'homme de la cinquantaine paraît vraisemblable. L'atteinte crânienne isolée serait rare (1 à 4 pour dix mille), mais dans le cadre de la maladie au stade de la généralisation, elle serait plus fréquente (0,5 à 10 %).

La maladie se manifeste plus fréquemment chez l'homme que chez la femme. Les formes évoluées et étendues se rencontrent surtout entre 45 et 65 ans. Les formes circonscrites à localisation unique débuteraient plus tôt, entre 35 et 50 ans. Toutes les races peuvent en être atteintes et il n'existe pas sur ce point de statistiques comparatives.

Plusieurs auteurs ont étudié des cas familiaux de maladie de Paget et de là ont recherché une origine héréditaire (études de fratries et de jumeaux homozygotes pagétiques). Aucun de ces travaux ne prouve la nature génétique de la maladie, et il ne paraît pas justifié de parler de caractère récessif lié au sexe, ou de caractère dominant.

De nombreuses théories ont précédé ou succédé au cours des ans la théorie héréditaire, telles les théories syphilitique, infectieuse, toxique, endocrinienne, neurotrophique, auto-immune et vasculaire. Aucun travail à ce jour, ne permet d'affirmer que l'une d'entre elles est prévalente sur les autres. Néanmoins les hypothèses actuelles, basées sur de solides études histologiques, tendraient à la ranger dans le groupe encore confus des maladies de système. Nous reviendrons sur ce problème dans le chapitre que nous consacrons à l'étude pathogénique.

Quant aux manifestations psychiatriques de la maladie, de nombreux auteurs les nient soit en invoquant leur rareté, soit en attestant qu'il s'agit là d'une coïncidence, cela en usant de la célèbre phrase de Paget « l'esprit reste intact ». Avec nos Maîtres nous ne pouvons partager une telle opinion. Une recherche systématique, radiologique, biologique et séméiologique effectuée dans les services de psychiatrie serait peut-être édifiante sur ce sujet. Les travaux de nos Maîtres et nos observations personnelles en témoignent.

III. — L'ETUDE CLINIQUE DES MANIFESTATIONS SOMATIQUES

Les manifestations somatiques de la maladie osseuse de Paget sont variées et très différentes selon que l'on considère leur localisation, leur étendue ou leur ancienneté. Au cours de ce chapitre qui pourrait être très long en détails et en énumérations, nous nous bornerons à mentionner l'essentiel et nous insisterons sur les localisations crâniennes telles que nous les rencontrons dans nos observations.

A. — LE DEBUT DE LA MALADIE

La maladie de Paget évolue en général à bas bruit, et le diagnostic la révèle le plus souvent à la période d'état. Malgré cette évidence maintes fois vérifiée, de nombreux auteurs pensent que les premiers signes anatomo-radiologiques seraient contemporains des douleurs osseuses localisées que l'on retrouve dans plus de 50 % des cas, des céphalées et de la surdité unie ou bilatérale dans 10 à 12 % des cas lorsque les lésions osseuses sont situées au niveau du crâne.

Par contre, on peut affirmer que l'augmentation du volume de la boîte crânienne (signe du chapeau trop petit cher à PAGET), les déformations osseuses segmentaires (fémurs, tibias), les troubles circulatoires locaux manifestes, les fractures spontanées, sont exceptionnellement des signes révélateurs et s'inscrivent de manière plus objective dans le cadre de la maladie qui a depuis longtemps évolué.

Nous allons décrire les principales caractéristiques de ces signes de début qui peuvent permettre un diagnostic précoce de la maladie, souvent révélée par hasard à l'occasion d'examens radiologiques fortuits.

1) LES DOULEURS OSSEUSES

Elles se manifestent en regard du processus pagétique de destruction et de reconstruction de l'os. Compte tenu de ce phénomène et du fait que la lésion peut atteindre n'importe quel point du squelette, les localisations douloureuses peuvent être fort variées. Néanmoins, c'est au niveau du rachis, du bassin, des régions crurales et des membres inférieurs qu'elles attirent le plus souvent l'attention et avec le plus de précocité.

L'un de nos malades (Ludovic Mol... observ. n° 1) présentait tantôt des lombalgies avec irradiation en ceinture, tantôt des lombo-sciatalgies à bascule. Ces douleurs survenaient brusquement et disparaissaient progressivement en une à trois heures ou en deux à trois jours quelque fût le traitement.

Les douleurs pelviennes simulent le plus souvent une coxarthrose, elles irradient vers le genou ou plus rarement vers le tibia.

L'évolution de ces douleurs est généralement chronique. Les mécanismes en sont divers et relèvent classiquement soit du processus pagé-

tique de destruction et de reconstruction osseuses, soit d'un retentissement articulaire de la dystrophie osseuse, soit d'une compression d'un rameau nerveux.

2) Les céphalées

Selon les rhumatologues elles revêtent le plus souvent le type de céphalées d'effort de Tinel. Les malades de nos observations présentent tous ce symptôme. Chez le malade de l'observation n° 1, la crise céphalalgique très intense est suivie d'un syndrome délirant. Chez le malade de l'observation n° 2, les crises de céphalées précèdent toujours un épisode confusionnel et un accès dépressif avec polydypsie. Ces crises surviennent progressivement en deux à quatre heures et ne semblent liées ni à l'effort, ni au repos. Nous reviendrons sur la signification de ce symptôme dans les chapitres consacrés aux manifestations psychiatriques et aux tendances pathogéniques. La région d'élection de ces céphalées, chez nos malades, est la base du crâne avec irradiation pariéto-frontale bilatérale, puis diffusion à tout le crâne.

Il est à noter qu'un nombre important de publications fait état de céphalées présentant les mêmes caractères dans des cas où les localisations pagétiques crâniennes sont uniquement situées au niveau de la voûte. C'est le cas du malade de l'observation n° 2.

3) La surdité

Elle survient lorsque la lésion pagétique lèse les rochers. Le malade de l'observation n° 1 présente ce signe classique de la maladie. La surdité a précédé d'une année environ la découverte clinico-radiologique de la maladie. Cette surdité s'est manifestée au début par des signes prémonitoires caractérisés par des bourdonnements, de légers sifflements et une hypoacousie minime, épisodiques, localisés d'abord à une seule oreille. Quelques mois après ces mêmes symptômes sont apparus au niveau de l'oreille controlatérale. Une hypoacousie bilatérale progressive et permanente a ensuite succédé à ces phénomènes épisodiques et s'est stabilisée à un niveau bas d'acuité auditive.

Il semble, comme le mentionnent la plupart des publications qui font état de ce symptôme, que la surdité ne devient jamais totale malgré les importantes altérations cochléo-vestibulaires.

B. — LA MALADIE DANS SA FORME ETENDUE OU PLURIFOCALE

Il s'agit de la période d'état, car la maladie n'est jamais d'emblée étendue. Comme nous l'avons déjà formulée, elle évolue progressivement.

A ce stade elle est souvent appelée « forme généralisée ». Or, la généralisation de la maladie est un fait exceptionnel. Lièvre qui a eu l'avantage de voir un nombre considérable de pagétiques n'a trouvé qu'un seul cas vrai de généralisation. Il existait des lésions pagétiques sur tous les os du squelette. Les termes « forme étendue » ou « forme pluri-

focale » semblent donc mieux convenir. On les réserve aux malades qui présentent une atteinte du crâne, du rachis ou du bassin, associée à une atteinte de certains os des membres.

1) L'aspect général du malade

Lorsque les lésions sont étendues et évoluent depuis plusieurs années, le malade pagétique présente un aspect caractéristique.

Quelquefois le crâne est augmenté de volume. Il est généralement sphérique. Les vaisseaux sous-cutanés de la région temporale apparaissent nettement dilatés, sinueux et durs au palper. Le crâne surplombe les pommettes qui font une saillie symétrique.

Les yeux sont profondément enfoncés dans les orbites. Souvent la tête est inclinée de façon permanente en bas et en avant.

Le tronc est tassé et élargi. Le rebord costal approche ou touche parfois les crêtes iliaques.

Les membres inférieurs (souvent atteints dans la forme étendue) sont généralement en rotation externe et les fémurs présentent une convexité antérieure ou antéro-externe plus ou moins importante. Les genoux ont une angulation en varus (concavité tournée vers la ligne médiane).

La déformation du tronc, en corps de violon selon l'expression de Leri est due au tassement vertébral, à l'élargissement de la cage thoracique et à l'évasement du bassin. Dans cet ensemble les membres supérieurs paraissent trop longs et arrivent parfois, chez le malade debout, au niveau des genoux. Ainsi se présente notre malade de l'observation n° 1.

2) Etude analytique clinique des différents segments du corps

a) *Les membres supérieurs*

Le bras est souvent hypertrophié localement et douloureux. L'atteinte des deux humérus à la fois est rare. Les algies irradient vers l'épaule ou le coude. Au niveau de l'avant-bras, c'est le radius qui est le plus souvent touché. Il présente une convexité postérieure ou postéro-externe. La flexion du coude est quelquefois limitée. Plus souvent existe une limitation de la pronation et de la supination. Les poignets et les mains sont presque toujours intacts.

L'atteinte de la clavicule est fréquente. Sa moitié interne, dont la face antérieure fait saillie, surplombe dans certains cas nettement le thorax. Mouchet attribue à ce signe une haute valeur séméiologique, d'autant plus que fréquemment la pression y est douloureuse et la surface cutanée qui la recouvre légèrement hyperthermique. En arrière les omoplates font saillies.

b) *Les membres inférieurs*

Leur atteinte est plus fréquente que celle des membres supérieurs. C'est le fémur qui est le plus souvent touché.

L'épaississement est facilement remarqué par la palpation de son tiers inférieur. Sa convexité est antérieure ou antéro-externe.

L'hyperthermie cutanée est surtout évidente sur les téguments qui recouvrent le tibia au niveau de la face antéro-interne en regard des lésions qui s'y situent fréquemment. La peau peut être rougeâtre ou pigmentée. La pression et la percussion sont douloureuses.

Contrairement aux os de la main exceptionnellement lésés, les os du pied et en particulier le calcanéum sont souvent atteints. Le malade se plaint le plus souvent de talalgies à la marche et au repos.

c) *Le bassin*

Le bassin comme le rachis lombaire sont affectés dans 70 à 80 % des maladies de Paget étendues.

L'atteinte des ailes iliaques est fréquemment latente. Le malade présente des algies diffuses non systématisées, mais parfois localisées au niveau des crêtes iliaques ou des branches ischio-pubiennes, et la démarche du malade présente quelques analogies avec celle de l'ostéomalacique.

La pression et la percussion des épines iliaques, des crêtes iliaques ou des branches ischio-pubiennes réveillent une douleur vive. Dans les cas très évolués (notre malade de l'observation n° 1) on constate que les ailes iliaques sont écartées, le bassin élargi, la démarche lente et souvent difficile.

Lorsque les lésions atteignent la cavité cotyloïde survient une complication grave, la coxopathie pagétique que Lièvre et Wattebled ont particulièrement étudiée en 1957. Il peut paraître étonnant que certains malades, malgré une atteinte coxo-fémorale grave, ne présentent pas ce type de complication. Tel est le cas de notre malade de l'observation n° 1.

d) *Le sacrum et le rachis*

Schmorl qui a pratiqué de 1920 à 1932 un nombre considérable d'autopsies de pagétiques, affirme que le sacrum est la localisation la plus fréquemment rencontrée dans les formes étendues de la maladie.

Le rachis est touché lui aussi avec une fréquence importante. Les altérations portent essentiellement sur les vertèbres lombaires. Classiquement toutes les vertèbres lombaires ne sont pas atteintes. Chez les malades de nos observations n°s 1 et 2, cependant toutes les vertèbres de D 10 à L 5 sont touchées par le processus pagétique. Classiquement aussi les vertèbres lésées sont séparées par des vertèbres saines. La percussion successive des apophyses épineuses provoque dans ce cas des algies alternant avec des percussions sans douleur.

e) *Le crâne et la face*

Dans le cas de lésions évoluées, le crâne est classiquement sphérique et augmenté dans tous ses diamètres. Parfois il existe une déformation asymétrique. Certaines augmentations peuvent atteindre un centimètre par an (pour le périmètre crânien) et devenir considérables.

La percussion du crâne pagétique donne un son d'une tonalité élevée (son pagétique ou tympanisme pagétique) qui peut être perçu à un

stade très précoce de la maladie d'après Lièvre. Nous avons noté cette tonalité particulière chez le malade de l'observation n° 1. Ce tympanisme est surtout perçu dans les régions temporales.

L'atteinte de la face est cliniquement rare, alors que les signes radiologiques y sont fréquents d'après Fischgold. Cependant il existe certaines déformations particulières décrites par Virchow puis complétées par Lièvre, connues sous le nom de leontiasis ossea (analogue à la leontiasis lépreuse où il s'agit d'une hypertrophie des parties molles). La leontiasis pagétique est due à la saillie des pommettes et des maxillaires supérieurs.

f) *Les troubles circulatoires périphériques*

Ils sont connus depuis les études de Klippel et Weil en 1908. Les téguments qui recouvrent les lésions osseuses pagétiques sont le siège d'une hyperthermie localisée.

Assez souvent les veines superficielles apparaissent flexueuses, dilatées et associées à la pigmentation locale, « véritable dermite ocre » (Lièvre) due à des phénomènes hémorragiques punctiformes intra-dermiques. On les rencontre surtout au niveau des membres inférieurs, dans les atteintes des tibias.

Dans le cas de notre observation n° 3, la malade présente des artères temporales très dilatées, sinueuses et très dures au toucher. Ces artères sont nettement hyperpulsatiles. L'indice oscillométrique au niveau des membres inférieurs est très augmenté.

Nous avons noté chez nos trois malades une tension artérielle élevée et un élargissement de la différentielle. Nous ne notons par ailleurs aucun signe d'insuffisance aortique.

IV. — L'ETUDE RADIOLOGIQUE

Nous nous bornerons à formuler les caractéristiques radiologiques générales de l'os pagétique. Notre étude analytique ne portera ensuite que sur les altérations des os du crâne, du rachis et du bassin telles que nous les avons mises en évidence dans nos observations.

A. — CARACTERES ESSENTIELS DE L'OS PAGETIQUE

L'examen radiologique est capital. Il permet très souvent le diagnostic précoce de la maladie de Paget. Si les lésions osseuses radiologiques présentent des différences en fonction des os atteints, elles sont néanmoins liées par des critères communs caractéristiques de la maladie de Paget.

1) L'hypertrophie osseuse

Elle se rencontre au niveau de tous les os atteints. L'os est élargi et présente un aspect massif. La corticale est épaissie. L'os nouvellement formé lors du processus pagétique se confond avec l'os ancien. Parfois

celui-ci apparaît plus opaque que l'os néo-formé. Ce phénomène est mieux visualisé au niveau des os longs. La cavité médullaire est élargie, elle peut être aussi comblée par une ossification endostale très irrégulière.

L'hypertrophie peut être facilement mise en évidence au niveau du crâne.

2) Les déformations

Les os longs présentent généralement un allongement et une incurvation plus ou moins importants selon leur stade d'altération. Cette incurvation est surtout manifeste au niveau des fémurs et des tibias. Elle résulte de l'influence des pressions et des efforts de tractions exercés par les groupes musculaires sur les os atteints. L'incurvation va toujours dans le sens de la courbure physiologique de l'os.

3) Le bouleversement architectural

La maladie de Paget se manifeste au niveau de l'os par deux phénomènes essentiels :

— la destruction de la structure osseuse normale,

— et la reconstruction irrégulière, excessive et désordonnée de l'apport osseux nouveau.

Les deux processus de destruction et de reconstruction sont généralement juxtaposés sur les images radiologiques.

L'évolution de la lésion pagétique se déroule en trois étapes :

a) *Le stade de la destruction osseuse*

C'est souvent l'aspect initial de la maladie. Il y a disparition de la trabéculation normale fine, régulière, orientée qui donne des images radiologiques claires (radiotransparentes) arrondies ou ovalaires de dimensions variables, pouvant atteindre dix millimètres de diamètre.

b) *Le stade mixte*

Les phénomènes de destruction et de reconstruction osseuses y sont juxtaposés. C'est l'aspect caractéristique de la lésion pagétique où s'associent des zones d'aspect porotique et des zones de travées épaisses, denses et opaques. Les images réalisent des formes pseudo-kystiques, pseudo-géodiques, pseudo-lacunaires. L'ensemble de ces lésions se groupent de façon très variable. C'est surtout au niveau du crâne et du bassin qu'il convient de les rechercher.

c) *Le stade condensant*

Il est caractérisé par l'épaississement et la densification extrêmes de la trame qui donnent à l'os un aspect particulier (os d'ivoire) entraînant la disparition des lésions élémentaires. A ce stade le diagnostic avec d'autres affections osseuses condensantes (les métastases de certains cancers épithéliaux) est souvent délicat.

B. — LES LESIONS LOCALISEES

1) Les lésions craniennes

Tous nos malades présentent une atteinte crânienne radiovisible.

a) *au niveau de la voûte*

Notre malade de l'observation n° 1 présente une hypertrophie de la voûte. Les tables interne et externe ainsi que la diploé ont pratiquement disparu. Le contour de la table externe surtout est flou, irrégulier, d'aspect cotonneux. Les images opaques sont plus ou moins arrondies et revêtent le type de taches. Elles alternent avec des images d'anneaux bien visibles sur les clichés crâniens de face. Les dimensions de ces images sont variables, elles sont comprises entre un et onze millimètres.

Les malades de nos observations n° 2 et 3 présentent surtout un épaississement des os de la voûte. On trouve moins d'images claires et opaques.

b) *au niveau de la base*

Généralement les modifications morphologiques de la base du crâne sont évocatrices. Sur les clichés de profil on observe une platybasie avec horizontalité de la selle turcique, comme c'est le cas de notre observation n° 3.

Quelquefois se développe une convexobasie comme l'a montré Leri, avec soulèvement du clivus et de la lame basilaire qui contraste avec l'abaissement de la fosse cérébrale antérieure (cas de MM. Riser, Gayral et Lazorthes).

L'atteinte des rochers est remarquable par sa fréquence. Elle trouve un retentissement sur l'appareil cochléo-vestibulaire. Les images de résorption osseuse y prédominent selon Manigand et se caractérisent par un amincissement de la corticale et une raréfaction du tissu osseux qui entoure le conduit auditif interne et les canaux semi-circulaires (cas de notre observation n° 1).

2) Les lésions vertébrales

Nos trois malades présentent une atteinte du rachis. Dans le cas de nos observations n°s 1 et 2 toutes les vertèbres de D 10 à L 5 sont le siège de lésions pagétiques.

Les corps vertébraux présentent des images arrondies ou ovalaires d'opacité et de clarté. Les plateaux ont des limites floues, cotonneuses et légèrement concaves, à l'exception du plateau L 2 (pour notre observ. n° 1) d'aspect rectangulaire caractéristique de l'atteinte pagétique. Les corps vertébraux sont élargis à la fois dans le sens transversal et dans le sens antéro-postérieur.

L'arc postérieur est soumis au même processus pagétique à l'exception des apophyses transverses exceptionnellement atteintes.

Ravault a souligné l'éventualité d'images de vertèbres d'ivoire de diagnostic étiologique délicat en l'absence d'autres localisations.

V. — L'ETUDE BIOLOGIQUE

Nous avons pratiqué chez nos malades les examens biologiques courants (formule et numération sanguines, vitesse de sédimentation, azotémie, glycémie, tests hépatiques) à raison d'une fois tous les quinze jours pendant une durée de un an.

D'autres examens plus particuliers aux caractères de la maladie tels que la calcémie, la calciurie, la phosphorémie ont été effectués une fois par semaine, alors que les dosages de la phosphatase alcaline, de l'acide citrique du sérum et de l'hydroxyproline urinaire étaient recherchés tous les jours ou tous les deux jours dès lors que nous nous rendions compte que la symptomatologie psychiatrique revêtait une certaine rythmicité. En effet les résultats nous ont paru parfois surprenants et très souvent parallèles à l'évolution du syndrome phychiatrique.

A. — LES RESULTATS NORMAUX

La formule et la numération sanguines, l'azotémie et la glycémie n'ont pas montré de perturbations évidentes. Nous n'avons pas relevé dans les diverses publications de troubles de ces différentes explorations. Les rares anomalies découlent le plus souvent de phénomènes épisodiques intercurrents qui ne suscitent pas d'explication particulière.

Le taux des lipides totaux dans le sang et celui du cholestérol restent dans les limites physiologiques. Le lipidogramme ne montre pas d'anomalies. Certains auteurs trouvent sur ces points quelques modifications en plus ou en moins. Ces résultats sont souvent difficiles à interpréter dans le contexte de la maladie.

La protidémie nous a paru toujours normale et l'électrophorèse des protéines n'a montré aucune anomalie.

D'autres examens tels que l'ionogramme sanguin et urinaire, l'uricémie, les tests hépatiques, les transaminases glutamino-oxalo-acétiques et glutamino-pyruviques ont toujours donné dans nos observations des résultats normaux.

Plusieurs auteurs se sont attachés particulièrement à l'étude de l'uricémie. Il apparaît qu'elle peut être augmentée dans la maladie de Paget. Selon Serre et Louyot l'hyperuricémie révélerait l'association de la goutte à la maladie de Paget. Parfois l'hyperuricémie serait latente.

B. — LES PERTURBATIONS BIOLOGIQUES

1) La sédimentation globulaire

Nous l'avons trouvée accélérée chez tous nos malades au moment des épisodes évolutifs de la maladie. Les chiffres enregistrés variaient de

22 à 37 mm pour la première heure, de 53 à 71 mm pour la deuxième heure.

Selon les statistiques de Louyot et Gaucher, les vitesses de sédimentation seraient accélérées de façon permanente chez 35 % des pagétiques.

2) La calcémie, la calciurie et la phosphorémie

Chez deux de nos malades (observations n°s 1 et 3) nous avons noté des variations très minimes de la calcémie. La calciurie et la phosphorémie sont toujours dans les limites physiologiques.

L'absence d'hyperparathyroïdie, d'insuffisance rénale et d'hypoprotéinémie permettent vraisemblablement dans ces deux cas de rattacher la très légère hypercalcémie à la maladie osseuse de Paget. Par ailleurs ces deux malades présentent sur le plan psychiatrique quelques analogies.

Les troubles du métabolisme du calcium et du phosphore ont fait l'objet de nombreuses études dans le cadre de la maladie de Paget, (Woodard, Nagant de Deuxchaisnes et Krane en 1964). L'hypercalcémie est relevée dans un nombre important de cas (55 %). Pour certains auteurs on ne la rencontrerait seulement que dans 20 à 25 % des cas. Selon Reifenstein et Albright elle serait due au rôle joué par l'immobilisation des malades. Nos deux observations ne confirment pas cette hypothèse.

Certains auteurs tels que Courvoisier, Martin, Bopp et Vernet en 1956, ont observé chez sept malades pagétiques une avidité particulière du squelette pour le calcium. L'injection intraveineuse de calcium donne une excrétion urinaire de 5 % seulement de la dose injectée chez le pagétique, alors qu'elle serait de 47 % chez le sujet normal (Lichwitz). Ces résultats ont été confirmés par Arlet et Mole en 1957, Lièvre, Camus et Champeymaud en 1958.

3) La phosphatasémie alcaline

Le dosage de la phosphatase alcaline constitue un élément important du diagnostic de la maladie de Paget. Tous nos malades présentent une hyperphosphatasémie alcaline.

La phosphatase alcaline est un enzyme du groupe des estérases dont le ph se situe entre 9 et 9,6. Son action consiste à dédoubler par hydrolyse les esters phosphoriques. Elle constitue un des agents du métabolisme du phosphore organique. C'est une globuline qui migre avec les alpha-2-globulines. Elle est produite à la fois par les ostéoblastes et par les cellules hépatiques.

L'électrophorèse en gélose permet de diviser la phosphatase alcaline en trois types. La plus lente correspond à la phosphatase d'origine osseuse et intestinale, les deux autres sont d'origine hépatique.

L'hyperphosphatasémie alcaline se rencontre dans un grand nombre de maladies osseuses où il existe une importante activité ostéoblastique ou ostéocytaire (syndrome d'Albright, ostéomalacie, hyperparathyroïdis-

mes primitifs ou secondaires, métastases osseuses de cancers glandulaires et en particulier de cancer prostatique).

L'élimination de la phosphatase alcaline se fait en partie par les voies biliaires. Ainsi les syndromes d'obstruction des voies biliaires peuvent présenter une hyperphosphatasémie alcaline.

Dans la maladie de Paget, l'élévation de la phosphatasémie alcaline relèverait à la fois de l'étendue et de l'activité de la maladie. En pratique on constate que son taux est très variable d'un jour à l'autre chez un même malade et d'un malade à un autre.

Les fluctuations de la phosphatasémie alcaline telles que nous les avons rencontrées chez nos malades nous ont incité à examiner attentivement les travaux de WOODARD publiés en 1959. Cet auteur décrit les fluctuations cycliques du taux de la phosphatasémie alcaline chez les malades pagétiques. Elles se manifesteraient par périodes à cycles longs de deux à quatre ans ou par périodes à cycles courts de quelques semaines à quelques mois. Nous avons constaté chez notre malade de l'observation n° 1 que l'hyperphosphatasémie alcaline se manifestait tous les 24-30 jours et précédait toujours de quelques deux à trois jours la survenue d'un épisode délirant particulier. Nous reviendrons sur cet important phénomène. Nous avons constaté un processus analogue mais avec une rythmicité bien moins précise chez les malades de nos observations n°s 2 et 3.

Il existe plusieurs types de dosages de la phosphatasémie alcaline exprimés en unités Bodanski, King Amstrong, Huggins ou Gomory. Pour chacun de nos malades nous les avons toujours exprimés en unités Bodanski dont les limites physiologiques se situent entre 2 et 4 unités pour 100 cc de sérum.

4) L'HYDROXYPROLINURIE

L'hydroxyproline constitue l'un des principaux acides aminés du collagène dont elle représente environ 13 %. Lorsque le collagène est détruit, l'hydroxyproline n'est pas réincorporée, mais elle est métabolisée ou éliminée dans les urines. ZIFF en 1956, DULL et HENNEMAN en 1963 ont montré que l'hydroxyproline urinaire représente un index du turnover du collagène osseux. Son dosage se fait selon la méthode de Prockop. Les limites physiologiques sont comprises pour d'hydroxyprolinurie totale entre 15 et 35 mg/24 h, et pour l'hydroxyprolinurie libre entre 0,50 et 2,50 mg/24 h. Il existe un assez grand nombre de maladies où le taux de l'hydroxyprolinurie totale est anormalement élevé (hyperparathyroidie, ostéoporose, myélome, certains cancers du sein, insuffisance rénale, maladie de Burnett, maladie de Marfan).

Il existe une hydroxyprolinurie élevée dans 60 à 70 % des cas de maladie de Paget. D'après MAURICE (1962) l'hyperhydroxyprolinurie serait un test de l'activité de la maladie. Nos trois malades présentent une hyperhydroxyprolinurie permanente de base et une majoration plus aiguë lors des poussées évolutives de la maladie. Le taux d'hydroxyproline décroît après administration de corticoïdes ou de salycilates. Cette chute s'accompagne aussi d'une chute du magnésium urinaire et de la phospha-

tasémie alcaline. MAURICE pense que les corticoïdes et les salycilates suspendent la destruction osseuse.

5) L'ACIDE CITRIQUE DU SÉRUM

Depuis que les NEUMAN ont attribué à l'ion citrique un rôle important dans les échanges du cristal osseux avec le milieu intercellulaire, de nombreux auteurs ont étudié le taux de la citratémie dans la maladie osseuse de Paget. Ainsi KISSEN et KREEGER en 1954 ont trouvé une hypercitratémie chez 60 % de leurs pagétiques. Le taux physiologique des citrates sanguins est de 21 mg/litre ± 4 mg en acide critique.

Un seul de nos malades (observation n° 1) présente une hypercitratémie à 27 mg/l qui décroît paradoxalement lors des poussées évolutives de la maladie. Il ne semble pas exister de corrélation étroite entre la citratémie et la phosphatasémie alcaline. En règle, la citratémie serait augmentée chez les malades présentant une hyperphosphatasémie alcaline très élevée. Il n'y aurait aucune corrélation entre la citratémie et la calcémie chez le pagétique, alors que l'hypercitratémie accompagne l'hypercalcémie au cours de l'hyperparathyroïdisme évolutif.

Deuxième partie

ETUDE DES MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUES CHEZ TROIS MALADES PAGETIQUES

OBSERVATION N° 1

Le malade de cette observation présente une maladie de Paget plurifocale associée à un syndrome psychotique à début tardif caractérisé par des manifestations délirantes à thème de persécution.

M. MOL... Ludovic âgé de 82 ans est né dans le Tarn. Rapatrié du Maroc en 1956, il habite depuis cette date chez sa fille unique.

M. MOL... a passé son enfance dans le Tarn au sein de sa famille qui s'est installée au Maroc en 1902. On ne note pas dans les antécédents de ce malade ni de troubles du développement psychomoteur, ni de troubles de la croissance osseuse. Par ailleurs rien n'est à signaler chez ses ascendants, descendants et collatéraux.

A l'âge de 18 ans il travaille dans une entreprise de travaux publics. Les certificats professionnels le qualifient de volontaire, ponctuel, travailleur et amical dans ses activités. En 1935, il s'installe à son compte et devient artisan maçon. En 1939, il se marie, sa fille naît la même année. Son épouse décède en 1948 à la suite d'une néphropathie chronique. Le malade vit depuis cette époque avec sa fille, et actuellement son gendre, auxquels il est très attaché.

A. — L'HISTOIRE CLINIQUE

M. MOL... n'a jamais présenté de maladie importante jusqu'en 1960 date à laquelle il se plaint de céphalées fronto-pariétales qui éclatent brutalement et durent de quelques minutes à deux à trois heures. Il consulte son médecin un mois après tout autre symptôme, quelques épisodes hématuriques et des manifestations pollakiuriques.

Il est alors hospitalisé en service de chirurgie à Lavaur avec le diagnostic d'adénome prostatique. Il est opéré en juin 1960 et dans les suites opératoires il présente un syndrome sub-occlusif. Une radiographie sans préparation de l'abdomen pratiquée au cours de cette période ne montre rien d'anormal sur le plan intestinal, mais laisse découvrir une lésion du corps vertébral de L 3. Un cancer prostatique avec métastase vertébrale est alors suspecté, malgré le résultat de l'examen anatomopathologique qui confirme le diagnostic d'adénome prostatique.

En juillet 1960 le taux de la phosphatasémie alcaline est normal ainsi que celui des phosphatases acides. La visualisation radiologique de la totalité de la colonne vertébrale ne montre pas d'autres altérations.

Lorsque le malade quitte le service de chirurgie en août 1960, le rapport médical de sortie est évasif, faisant état d'un adénome prostatique suspect opéré, associé à une lésion du corps vertébral de L 3 évoquant

une localisation métastatique d'un cancer. Le diagnostic de maladie osseuse de Paget n'est pas évoqué.

Le malade est en bonne santé jusqu'en 1968, bien qu'il présente entre temps des crises céphalalgiques de manière épisodique. Vers la fin de l'année 1968 les crises de céphalée se manifestent avec plus d'intensité et de régularité. Conjointement le malade accuse des bourdonnements et des sifflements d'oreilles. Le médecin traitant instaure un traitement symptomatique qui donne peu de résultats. Les crises céphalalgiques persistent, parallèlement une hypoacousie bilatérale s'installe progressivement.

En mai 1969, apparaissent alors des troubles du comportement, avec troubles mnésiques et troubles du caractère qui étonnent la famille par l'effet de contraste avec le comportement antérieur. Le malade s'isole, marmonne, devient agressif, ses habitudes changent notablement. Il devient insomniaque, turbulent, mais malgré cela l'intervention médicale n'est pas demandée, la famille annulant l'anormalité du comportement. Ce n'est que fin mai 1969 que le malade est hospitalisé dans le service de psychiatrie du docteur Ajzenberg. La veille de son hospitalisation, il a présenté une crise de céphalée intense suivie d'un syndrome délirant à thème de persécution. Dès le lever il refuse de prendre son petit déjeuner et interdit à sa fille et à son gendre de s'approcher de lui. Après les avoir longuement insultés, il quitte le domicile et erre dans la ville en appelant la police à son secours. Il est retrouvé sur un banc public, prostré, le regard fixe et hagard, le visage figé, balbutiant de temps à autre des mots incompréhensibles.

B. — LE SYNDROME PSYCHIATRIQUE

Lors de son hospitalisation le malade se montre très agressif. Il refuse l'entretien avec le médecin et tout autre personne, la nourriture et la boisson. De temps à autre il hurle, appelant la police à son secours. En 24 heures il présente un syndrome de déshydratation aiguë qui nécessite une réhydratation massive et une équilibration électrolytique. Le malade reste confus et opposant pendant cinq à six jours. Ensuite son agitation cesse et son comportement redevient normal.

Sur le plan neurologique on relève une hypoacousie bilatérale de type mixte évoluant progressivement depuis plusieurs mois. Le malade décrit ses crises de céphalées fronto-pariétales qui semblent naître au niveau de la base du crâne et qui irradient en haut et en avant vers les régions fronto-pariétales. Elles ne semblent induites ni par l'effort, ni par les mouvements de la tête, ni par une lumière trop intense. Leur fréquence et leur intensité sont difficiles à systématiser. Elles surviennent en général une à deux fois dans le mois, le plus souvent le matin. Elles ne sont accompagnées ni de vomissements, ni d'éclipses. Elles débutent brutalement et cessent progressivement en quelques minutes ou en quelques heures. Elles ne sont calmées par aucune thérapeutique antalgique.

L'examen du fond de l'œil met en évidence des signes d'artériosclérose rétinienne (stade I). La composition du liquide céphalo-rachidien

est normale. L'électroencéphalographie dénote un léger dysfonctionnement diffus lié vraisemblablement au processus artériopathique.

Le malade décrit encore des lombo-sciatalgies à bascule qui naissent au niveau de la deuxième vertèbre lombaire et qui irradient jusqu'au creux poplitée. Mais il n'existe pas de trouble à la marche, ni de contracture musculaire para-vertébrale, ni d'abaissement des plis fessiers, ni de point de Valleix, ni de signe de Lasègue.

Sur le plan psychiatrique, en suivant l'évolution des troubles nous avons pu les situer chronologiquement et en tracer le bilan.

Après chaque crise céphalalgique le malade reste prostré et désorienté dans le temps et dans l'espace. Les réactions gestuelles qu'il présente sont des réactions de défense contre d'hypothétiques individus qui semblent occuper son champ visuel. Il accuse l'entourage familial, les infirmières et le médecin du service de vouloir l'empoisonner ou le tuer à tout instant. Ces épisodes persécutoires se développent sur un fond confusionnel où l'anxiété prédomine. Seul dans sa chambre, ramassé sur son fauteuil il lutte contre ses persécuteurs qui tentent d'arracher ses vêtements et de le pousser dans l'abîme qui s'ouvre à ses pieds.

Ces manifestations ont une durée de quelques heures à quatre à cinq jours. Elles cessent progressivement sans aucune thérapeutique. Après, pendant deux à trois jours persiste encore à minima le même thème délirant.

L'ensemble de ces manifestations psychiatriques, crise céphalalgique et syndrome délirant, ont une durée moyenne totale d'une dizaine de jours. Le malade n'en conserve ensuite que peu de souvenirs. Ses attitudes, son comportement, ses conduites alimentaires et sphinctériennes, son sommeil redeviennent normaux.

Entre les phases aiguës, l'entretien avec le malade est aisé, malgré son importante surdité. Il apparaît comme un homme doux, très lié affectivement à sa fille et à son gendre. Il raisonne avec logique et ses propos ne manquent pas d'humour. Il ne présente alors ni trouble de la compréhension, de l'idéation, de la mémoire, des praxies, compte tenu de son grand âge.

Sur le plan radiologique le malade présente une maladie osseuse de Paget que nous avons diagnostiqué fortuitement au moment de son admission, lors d'un examen radiologique crânien. Cette découverte a entraîné un bilan complet qui a montré des localisations pagétiques au niveau de la voûte et de la base du crâne, du rachis lombaire, du bassin, des fémurs et des tibias.

Sur le plan biologique tous les examens standards (formule et numération sanguines, glycémie, azotémie, tests hépatiques, lipidémie, protéinémie) n'ont montré aucune anomalie. L'étude du liquide céphalo-rachidien a toujours été normale.

La coexistence de maladie osseuse de Paget, de troubles mentaux cycliques et d'artériosclérose posait le problème de vérifier quels rapports

pouvaient exister entre la maladie de Paget et les troubles mentaux. Dans un premier temps fut éliminé le diagnostic de démence artériopathique devant la récupération quasi complète des fonctions intellectuelles. La coïncidence constatée au début entre le couple céphalée-syndrome délirant aigu et la très forte hyperphosphatasémie alcaline, nous a incité à suivre régulièrement le bilan biologique de ce malade. Nous avons fait pratiquer, soit tous les jours, soit tous les deux jours, les dosages de la phosphatasémie alcaline, de la citratémie et de l'hydroxyprolinurie.

Au cours des premiers mois de l'hospitalisation du malade, le syndrome délirant se reproduit identique à lui-même tous les 24 à 30 jours. Il est précédé de crises céphalalgiques. Le phénomène le plus important qui a retenu notre attention est l'augmentation en flèche de la phosphatasémie alcaline dans les trois à quatre jours qui précèdent le syndrome délirant. En effet le taux de la phosphatasémie alcaline passe de 22-28 unités Bodanski à 60-76 unités Bodanski et se maintient à ce niveau pendant toute la phase délirante, puis décroît lentement en une dizaine de jours jusqu'au taux de base de 22-28 UB. Pendant la phase délirante nous devions constater en outre que la citratémie chutait de 23-27 mg/litre jusqu'à la normale, tandis que l'hydroxyprolinurie demeurait constamment à un niveau élevé (41-57 mg/l/24 h). La vitesse de sédimentation était elle aussi majorée.

Toute thérapeutique (psychotropes et médications à action vasculo-cérébrale) ne modifie ni l'évolution, ni la symptomatologie des syndromes psychiatrique et biologique.

C. — ETUDE ANALYTIQUE

Ce malade a toujours mené une vie saine. Il n'a jamais présenté jusqu'en 1960 de maladie organique et jusqu'en 1969 de manifestations psychiatriques. La survenue brutale de troubles mentaux à l'âge de 82 ans constitue un événement dans sa biographie.

Le début clinique de la maladie de Paget est difficile à déterminer. En 1960, alors qu'il était âgé de 72 ans, il présentait déjà une atteinte vertébrale pagétique unique. De 1960 à 1969 le malade présente des crises céphalalgiques répétitives, mais ce n'est qu'en 1969 qu'éclatent pour la première fois les manifestations psychiatriques.

Le syndrome psychiatrique est constitué par plusieurs éléments dont nous allons analyser les caractéristiques essentielles.

Dès le début nous constatons que ce syndrome délirant est précédé de crises de céphalées pariéto-frontales issues de la base du crâne. Sur le plan radiologique il n'existe ni platybasie, ni convexobasie. Le syndrome psychiatrique délirant éclate sur un fond dépressif qui semble induit par la douleur des crises céphalalgiques. Le malade est ensuite confus, opposant, amnésique et désorienté dans le temps et dans l'espace.

Le délire est à thème de persécution. Les persécuteurs sont constitués selon le moment par les personnes physiques qui sont au contact du malade. Les différents bruits qui se manifestent dans l'environnement

immédiat du malade sont interprétés et entrent d'emblée dans l'élaboration et la structuration du délire. Lorsqu'il est seul, le malade semble percevoir devant lui ses persécuteurs qui le harcèlent. Il est difficile d'affirmer l'existence d'un syndrome hallucinatoire visuel associé. Cependant les réactions d'effroi et d'angoisse ressentis par le malade (mimique, agitation) permettent de penser qu'il s'agit de phénomènes vécus. Peut-être ce syndrome se rapproche-t-il du syndrome de Charles Bonnet, mais avec une différence fondamentale, chez notre malade le niveau de conscience est très altéré au cours de la phase délirante.

D. — CONSIDERATIONS DIAGNOSTIQUES

Notre malade présente donc un syndrome psychotique aigu à début tardif, mal systématisé, et se manifestant cliniquement sous la forme d'un délire où prédominent les thèmes de persécution. Ce syndrome à évolution cyclique est précédé d'un syndrome biologique particulier inhérent à la maladie osseuse de Paget.

Il convient de différencier ce syndrome psychiatrique des autres états délirants survenant chez les personnes âgées.

1) Les psychoses aigues ou subaigues tardives

Elles sont en général de cause connue et compliquent un état confusionnel prenant un aspect plus ou moins onirique. Elles surviennent chez le sujet âgé au décours d'un état infectieux — (pulmonaire en particulier), d'insuffisance cardiaque, rénale ou respiratoire décompensées, d'un diabète déséquilibré, d'états toxiques post-opératoires ou de déshydratation. Dans ce cas la déshydratation précède le syndrome délirant. Chez notre malade est survenu dans les premiers jours de son hospitalisation un état de déshydratation secondaire à l'état délirant (par refus de nourriture et de boisson).

Cet état délirant est à rapprocher des états confuso-oniriques des psychoses tardives bien qu'il s'en différencie par l'absence de polymorphisme des thèmes.

Il est très éloigné des formes délirantes des mélancolies tardives par l'absence des thèmes d'indignité, de culpabilité et d'hypocondrie.

2) Le délire sénile de persécution

Le délire de persécution à début tardif de Séglas et Retti se manifeste sous la forme d'idées délirantes de persécution systématisées. Il n'y a pas ou peu d'affaiblissement intellectuel et l'évolution est rapide. Il s'agit d'un état délirant évoluant vers la chronicité. Il ne présente pas les rémissions caractéristiques notées dans notre observation.

3) Les états délirants secondaires

a l'artériosclérose cérébrale diffuse

Les bouffées confusionnelles y sont plus ou moins transitoires. Elles surviennent surtout le soir ou la nuit avec participation onirique et réactions anxieuses. Elles ne laissent que peu ou pas de souvenirs. Elles durent

en général un à deux jours. Les thèmes sont multiples, de grandeur, de persécution, d'empoisonnement, mais le plus souvent de préjudice (tableau du délire onirique des gens âgés de Régis). On les observe en général après un ictus le plus souvent minime.

OBSERVATION N° 2

Le malade de cette observation présente une maladie osseuse de Paget plurifocale associée à un syndrome dépressif évoluant en trois phases successives, crise de céphalée, épisode confusionnel et manifestation dépressive avec polydypsie.

M. SCHE... Jean, âgé de 45 ans est né dans le Tarn. Son père natif du Jura est décédé à l'âge de 68 ans à la suite d'un ramollissement cérébral. Sa mère originaire du Tarn, encore vivante, présente une maladie osseuse de Paget plurifocale. M. SCHE... est le benjamin d'une famille de trois enfants. Sa sœur aînée est décédée en 1957 d'un sarcome localisé aux corps vertébraux lombaires. La deuxième sœur du malade âgée actuellement de 58 ans présente elle aussi une maladie osseuse de Paget plurifocale. Il n'existe pas dans la famille (ascendants, descendants, collatéraux) d'antécédants psychiatriques particuliers.

L'enfance du malade s'est déroulée sans incident pathologique. Il a accompli une scolarité normale et a effectué le service militaire en Allemagne à la fin de la dernière guerre mondiale. Le malade s'est marié en 1948. Il est le père de trois enfants en bonne santé. Il est maçon dans une petite ville du Tarn, et n'a jamais eu d'autre métier.

A. — L'HISTOIRE CLINIQUE

Au cours de l'hiver 1967-68 le malade présente une broncho-pneumopathie virale avec énorme infiltrait de Glazman dans la région parahilaire droite. L'hospitalisation en service de médecine, la thérapeutique symptômatique et le repos permettent la résolution du syndrome clinique et du syndrome radiologique en un mois.

Le malade conserve de cet épisode infectieux un léger syndrome d'asthénie physique sur lequel se greffe en fin de printemps 1968 l'apparition de crises céphalalgiques. Ces crises surviennent d'abord à l'effort et selon le malade, au cours de flexions antérieures de la tête. Il consulte alors son médecin qui prescrit une thérapeutique symptômatique sans grande efficacité.

Au cours des mois de juillet et août 1968 les crises de céphalées deviennent plus rapprochées et plus intenses, obligeant le malade à rester alité avec un « linge largement imbibé d'eau froide sur la tête ».

Vers le début du mois de septembre, les crises de céphalées sont suivies d'impressions bizarres, « je ne sais plus où je suis » dit le malade. Ce phénomène de désorientation ne dépasse guère une à deux heures. Le malade est ensuite envahi par une grande tristesse, pleure, accuse une

forte diminution de l'appétit, présente une insomnie de plus en plus tenace, des idées d'incurabilité et de suicide. A cet état s'associe une sensation de soif intense qui l'oblige à déglutir cinq à sept litres de liquides par jour. Cet état persiste deux à trois jours.

Hormis les crises céphalalgiques et le phénomène de désorientation dont l'apparition date du mois de septembre 1968, le syndrome dépressif associé à la polydypsie se manifeste déjà depuis plus de quatre ans.

Examiné en consultation de psychiatrie il sera prescrit au malade du repos pendant une quinzaine de jours et une cure ambulatoire d'anxiolytiques mineurs.

Au cours de l'année 1969, le malade présente un tableau clinique identique à celui que nous venons de brosser, et cela à plusieurs reprises.

En avril 1970, au cours d'un épisode dépressif analogue le malade tente de se suicider dans le chantier où il travaille, en se jetant de la toiture d'une maison en construction. Il ne réussit qu'à se fracturer le col du fémur gauche. Il est alors hospitalisé et le diagnostic de la maladie de Paget est affirmé. Il subit une intervention chirurgicale sur le fémur pagétique, une rééducation fonctionnelle et un traitement psychiatrique chimiothérapique.

En avril 1971 ce malade est hospitalisé dans le service de psychiatrie du docteur Ajzenberg à Lavaur à la suite d'un pré-délirium induit par un syndrome grippal important.

B. — L'EXAMEN DU MALADE

A l'admission le malade est confus, désorienté dans l'espace et dans le temps. Il présente une amnésie de fixation, une dysarthrie et un léger tremblement des extrémités des membres supérieurs. Il n'existe pas d'hallucinations visuelles.

1) *L'examen neurologique* montre une hyperéflectivité ostéo-tendineuse des deux membres inférieurs, et une amyotrophie de la cuisse et de la jambe gauches liée à une immobilisation prolongée à la suite de l'intervention chirurgicale sur le col du fémur.

L'examen du fond de l'œil est normal, la ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien normotendu légèrement hyperalbumineux, qui se normalise les jours suivants. L'électroencéphalographie ne montre aucune anomalie.

2) *L'examen cardiologique* met en évidence un souffle systolique au foyer aortique, et l'ECG dénote une hypertrophie du ventricule gauche avec troubles de la repolarisation.

3) *Sur le plan digestif* existe une légère hépatomégalie isolée, sans splénomégalie, sans ascite et sans œdèmes malléolaires.

Le traitement réduit en quelques jours la symptômatologie du pré-délirium, mais le malade reste déprimé, pleure souvent, dort peu, mange peu et accuse des idées d'incurabilité et de suicide.

Nous pratiquons un bilan clinique, radiologique et biologique aussi complet que possible. Nous confirmons le diagnostic de maladie osseuse de Paget localisée au crâne (région pariétale médiane), au bassin, à la colonne vertébrale lombaire et aux deux fémurs.

4) *Sur le plan biologique* nous constatons que la réaction de Bordet-Wasserman est négative. Les autres examens standards (formule et numération sanguines, glycémie, azotémie, tests hépatiques, transaminases, lipidémie, protéinémie) ne montrent pas d'anomalies. La phosphatasémie alcaline est élevée (33 UB.), la citratémie est normale, l'hydroxyprolinurie est à 43 mg/24 h.

C. — LE SYNDROME PSYCHIATRIQUE

Dès que la symptômatologie du pré-délirium s'est effacée et que l'état physique du malade a paru satisfaisant, nous avons essayé par des entretiens successifs de procéder à une approche des désordres psychiatriques.

Le malade présente un syndrome dépressif important évoluant par périodes de quelques jours depuis plusieurs années. Depuis septembre 1968, les épisodes dépressifs sont précédés de crises céphalalgiques intenses durant plusieurs heures. Aucun examen spécialisé (ophtalmologique, oto-rhino-laryngologique) ne permet de rattacher ces céphalées à une étiologie organique évidente. La localisation pagétique pariétale médiane pourrait être retenue de manière hypothétique, en pratique elle n'explique pas la rythmicité des crises et leur origine située au niveau de la base du crâne.

Le syndrome psychiatrique évolue en trois phases :

1) Les céphalées

Elles débutent brutalement et semblent, du moins au début, induites par un effort ou la flexion antérieure de la tête. Cet élément nous a engagé à rechercher un syndrome de l'artère vertébrale. Les diverses investigations sont restées négatives.

Les crises céphalalgiques débutent au niveau de la base du crâne et l'irradiation se fait vers les régions fronto-pariétales. La douleur est ensuite diffuse, elle n'est pas plus intense au niveau de la lésion pagétique qu'au niveau du reste du crâne. Leur durée est variable, de une à plusieurs heures. Elles cessent progressivement. Elles surviennent le plus souvent en fin d'après-midi et se manifestent deux à trois fois dans le mois. Au début nous avions été amené à penser qu'elles pouvaient faire partie de l'état dépressif, les formes céphalalgiques des dépressions atypiques étant assez classiques. Il est à noter qu'aucune médication n'en modifie les caractères.

2) Les épisodes confusionnels

Les crises céphalalgiques sont suivies d'une courte période confusionnelle caractérisée essentiellement par une désorientation dans le

temps et dans l'espace. Dès que les crises se terminent le malade ressent une impression de jamais vu du cadre qui l'entoure, « je crois que je suis un autre ou que je ne suis pas chez moi » dit-il. Parallèlement il perd conscience de l'instant dans lequel il vit. La durée de ces épisodes varie de dix à vingt minutes. Les tracés électroencéphalographiques ne révèlent pas l'existence de phénomènes épileptiques.

3) Le syndrome dépressif

Dans l'évolution de la maladie il a précédé de quelques quatre ans l'apparition des céphalées, mais depuis 1968, les épisodes dépressifs ne surviennent qu'au décours des crises céphalalgiques. Ces états dépressifs durent deux à trois jours pendant lesquels le malade présente une insomnie, une anorexie pour les aliments solides et une sensation de soif intense. Le malade est alors incapable d'activité intellectuelle quelconque et d'effort physique. Il se concentre sur la tristesse qui l'habite, se croit incurable et les idées suicidaires l'effleurent fréquemment. L'alcool qu'il absorbe alors en grande quantité au cours de cette période l'empêche peut-être de mettre fin à ses jours.

4) L'évolution

Tout au long de l'hospitalisation du malade qui a durée quatorze mois, nous nous sommes attachés à suivre l'évolution cyclique mais mal rythmée de ce syndrome psychiatrique et les taux des différents paramètres biologiques qui caractérisent la maladie osseuse de Paget. Les dosages de la phosphatasémie alcaline, de l'hydroxyprolinurie et de la citratémie ont été faits tous les deux jours au cours des derniers mois d'hospitalisation dès que nous nous sommes rendus compte qu'il existait une corrélation entre ceux-ci et le syndrome psychiatrique. Lors de l'épisode dépressif le taux de la phosphatasémie alcaline reste élevé (25-33 UB) puis diminue progressivement jusqu'à un taux paranormal (7-10 UB). L'hydroxyprolinurie demeure constamment, pendant et après l'épisode dépressif, à un taux pathologique (37-43 mg/24 h). La citratémie reste dans les limites physiologiques, alors que la calcémie augmente légèrement (102-110 mg/l) avant et pendant l'épisode dépressif.

D. — CONSIDERATIONS DIAGNOSTIQUES

Les états dépressifs sont bien conus au décours de la maladie osseuse de Paget et sur ce point notre observation n'a rien d'original. Ce qui est caractéristique dans l'histoire clinique de notre malade, c'est le déroulement cyclique du syndrome psychiatrique accompagné de signes biologiques particuliers à l'évolutivité de la maladie osseuse de Paget.

Par l'inhibition (ralentissement des processus psychiques de l'idéation, repliement sur soi, fatigue psychique) et par la douleur morale, l'état de notre malade présente des analogies avec les états dépressifs

classiques. La douleur profonde et monotone faite de sentiments très vagues se rapproche davantage de celle de la dépression névrotique que de celle de la mélancolie, dans la mesure où l'attitude de notre malade est plus en quête de compassion et de réconfort.

Par ailleurs le sentiment d'incurabilité, pauvre, monotone, unique comme thème, rapproche cet état des thèmes mélancoliques. Il en est de même du raptus suicidaire que le malade a présenté en 1969. Mais il n'existe pas un bouleversement de la structure formelle du champ de la conscience tel qu'on le rencontre dans les états mélancoliques. L'ensemble de la symptomatologie se rapproche davantage des états dépressifs peu structurés, fréquents au décours de nombreuses affections organiques.

OBSERVATION N° 3

La malade de cette observation présente une maladie osseuse de Paget plurifocale avec platybasie, associée à un syndrome confusionnel important évoluant vers un coma carus.

M^me^ ARB... Paule est âgée de 71 ans. Epouse d'un militaire de carrière, cette malade a beaucoup voyagé (Madagascar, Indochine, Afrique du Nord etc...) puis s'est fixée avec sa famille dans la région de Châlon-sur-Saône. On ne note pas d'antécédents psychiatriques chez cette malade, ni chez ses ascendants, descendants ou collatéraux. Elle n'a présenté aucun antécédent pathologique jusqu'en 1969, date de sa première hospitalisation.

Il s'agit d'une femme cultivée dont le niveau intellectuel est élevé.

A. — HISTOIRE CLINIQUE

En mai 1969, M^me^ ARB... présente brutalement aussitôt après le lever un coma profond qui nécessite son hospitalisation en clinique médicale. Le rapport médical de sortie et le témoignage des membres de la famille sont très imprécis sur les caractères de ce coma qui dure onze jours.

L'examen clinique de la malade à cette époque ne laisse apparaître aucun symptôme laissant envisager une étiologie précise. Les examens biologiques (formule et numération sanguine, glycémie, azotémie, tests hépatiques, BW, etc...) sont normaux. L'électroencéphalographie montre un dysfonctionnement diffus, sans autre précision. Le rapport médical fait état de coma vasculaire, malgré un contrôle artériographique carotidien et vertébral normal. Le traitement s'est borné à des médications à visée vasculo-cérébrale.

Au sortir du coma la malade présente une cécité sub-totale. L'examen ophtalmologique met en évidence une atrophie optique bilatérale et une artériosclérose rétinienne au stade II.

En dehors de la cécité sub-totale il n'existe aucun symptôme d'ordre neurologique ou psychiatrique. La visualisation crânienne pratiquée au moment de l'artériographie met en évidence une maladie osseuse de

Paget localisée à la voûte et à la base. Le coma n'est pas rattaché à cette étiologie.

En avril 1971, au cours d'une chute à son domicile, la malade présente une fracture de la diaphyse humérale gauche.

En novembre 1971, la malade est hospitalisée pour une bronchopneumopathie d'origine virale. Cet état régresse en une vingtaine de jours, mais laisse une convalescence difficile.

En décembre 1971, alors en convalescence chez sa fille dans le Tarn, la malade présente des troubles psychiques qui nécessitent son hospitalisation dans le service du docteur AJZENBERG.

B. — L'EXAMEN CLINIQUE

1) *Sur le plan psychiatrique* la malade présente des troubles de la mémoire d'évocation et de la mémoire de fixation. La désorientation dans l'espace est délicate à apprécier compte tenu de la cécité sub-totale. La désorientation dans le temps est complète.

Les fausses reconnaissances sont fréquentes (la voix de l'infirmière est prise pour celle de sa fille, celle du médecin pour celle de son mari ou de son gendre).

Malgré l'importance du syndrome confusionnel, le déficit intellectuel paraît minime. Dans l'ensemble la relation duelle est bonne, les réponses aux questions sont assez bien coordonnées mais la chronologie est perdue.

Il n'existe pas de troubles thymiques importants. Le sommeil est perturbé au cours des quinze premiers jours d'hospitalisation, dans sa phase d'endormissement. Il n'existe pas de syndrome délirant. Les conduites alimentaires et sphinctériennes sont normales.

2) *Sur le plan neurologique,* la malade ne présente ni déficit moteur, ni déficit sensitif. La force musculaire est conservée, la marche et l'ensemble des mouvements bien coordonnés. Il existe néanmoins une apraxie d'habillage certainement majorée par la sub-cécité.

La motricité oculaire est normale. L'examen ophtalmologique montre une abolition du réflexe pupillaire à la stimulation lumineuse à gauche où existe une mydriase. La visibilité est floue à cinquante centimètres.

L'examen du champ visuel met en évidence une hémianopsie bitemporale. Le fond d'œil montre une artériosclérose choriorétinienne importante. La papille optique est bien délimitée, il n'existe pas d'œdème.

L'électroencéphalographie met l'accent sur les signes de gravité : « détérioration cérébrale diffuse très considérable ; démence artériopathique en poussée évolutive avec menace de coma ».

3) *Sur le plan radiologique* nous constatons que les lésions pagétiques se situent au niveau du crâne, des humérus, de la colonne vertébrale lombaire et des tibias. La voûte crânienne est le siège de lésions pagétiques disséminées. La selle turcique est ovalaire, très élargie dans son axe antéro-postérieur. Les apophyses clinoides ont disparu. Il existe une

importante platybasie et toute la base du crâne est le siège de lésions pagétiques floconneuses. La selle turcique est surplombée de nombreuses calcifications qui peuvent expliquer la compression chiasmatique et ses symptômes (hémianopsie bitemporale et cécité sub-totale).

4) *Sur le plan biologique* nous notons que les examens standards (formule et numération sanguines, glycémie, azotémie, tests hépatiques, BW etc...) sont normaux. Le taux de créatinine, des 17-cétostéroides et des 17-OH-corticoides urinaires sont à des taux normaux. La calcémie, la citratémie et la phosphorémie sont normales. Par contre il existe une hyperphosphatasémie alcaline à 39-42 UB., une hyperhydroxyprolinurie à 31-35 mg/24 h et une augmentation de la vitesse de sédimentation.

C. — EVOLUTION DE LA MALADIE

La gravité du résultat de l'électroencéphalographie nous a incité à surveiller cette malade avec assiduité. Après une période de dix-sept jours pendant laquelle les signes évoqués plus haut se maintenaient, nous constations que la symptômatologie psychiatrique diminuait progressivement d'intensité pour disparaître presque complètement, alors que la thérapeutique instituée était dérisoire.

En effet, la malade ne présentait plus de troubles mnésiques, ni de désorientation temporo-spatiale, ni de fausses reconnaissances. La malade pouvait se rendre seule et sans erreur dans sa chambre, et de sa chambre au réfectoire. L'entretien avec elle était aisé et intéressant.

Parallèlement les taux de la phosphatasémie alcaline et de l'hydroxyprolinurie s'abaissaient notablement, la vitesse de sédimentation demeurait franchement pathologique.

Cette stabilisation clinique et biologique devait durer une cinquantaine de jours. Après cette phase, les signes biologiques présentent une recrudescence continue. La phosphatasémie alcaline passe de 16 UB à 67 UB en trois semaines. L'hydroxyprolinurie passe pendant la même période de 23 à 56 mg/24. La vitesse de sédimentation ne subit pas d'évolution. La calcémie est très variable d'un jour à l'autre, mais se maintient en général au-dessus des taux normaux.

Progressivement la symptômatologie psychiatrique réapparaît en suivant grossièrement l'ascension des paramètres biologiques. Au terme de cette évolution s'installe un coma carus. La malade ne réagit qu'aux stimulations douloureuses par des grimaces, des grognements, le retrait non adapté des membres. L'examen neurologique ne permet pas de mettre en évidence un syndrome focalisé. Le fond de l'œil est normal. Ce coma, que nous avons traité par médications à visée vasculo-cérébrale, a duré 48 heures. Au sortir du coma, l'état psychique de la malade est normal. L'examen neurologique demeure négatif. La malade ne conserve aucun souvenir de la période précédant le coma. Un nouveau tracé électroencéphalographique montre toujours la même détérioration diffuse mais met l'accent sur une amélioration relative.

Les paramètres biologiques sont restés encore quelques jours après la fin du coma à des taux élevés, et ont ensuite amorcé une diminution

notable. Un mois après le coma, la phosphatasémie alcaline, l'hydroxyprolinurie étaient à des taux sub-normaux. Seule la VS restait élevée.

D. — CONSIDERATIONS DIAGNOSTIQUES

L'analyse de cette observation nous permet de mettre en évidence trois éléments :

— l'artériosclérose cérébrale objectivée par l'EEG et l'importante participation rétinienne,

— la maladie osseuse de Paget plurifocale et le syndrome biologique d'accompagnement,

— les modifications osseuses au niveau de la base du crâne et notamment au niveau de la selle turcique.

L'artériosclérose cérébrale est une complication très fréquente de la maladie osseuse de Paget chez le sujet âgé. C'est là un fait bien connu et dont l'étude a été détaillée dans un grand nombre de publications. Généralement dans le contexte pagétique elle évolue par palliers et abandonne chaque fois des séquelles psychiques ou neurologiques qui ne régressent pas. Ce qui est caractéristique dans notre observation, c'est la progression lente des troubles qui va crescendo pour aboutir au syndrome comateux. Après cet épisode la malade recouvre un état psychique très satisfaisant.

L'ensemble des troubles psychiques présentés par cette malade pourrait faire évoquer la presbyophrénie, mais il y manque la fabulation et surtout la permanence des signes cliniques. La participation de l'artériosclérose cérébrale au syndrome psychiatrique de notre malade est certainement importante, mais pas essentielle pour l'expliquer entièrement.

Le syndrome biologique qui caractérise la maladie osseuse de Paget se manifeste dans le cas de cette observation avec une acuité particulière. Les différents paramètres biologiques s'accroissent et se majorent au moment de la phase comateuse. Ils sont les témoins d'une poussée évolutive de la maladie osseuse de Paget.

Le problème diagnostique qui a le plus retenu notre attention est posé par les modifications osseuses de la base du crâne et surtout de la selle turcique. L'aplatissement de la selle turcique, la disparition des clinoides, la présence de calcifications supra-sellaires font évoquer le diagnostic de crânio-pharyngiome. En fait dans ce contexte pagétique, il ne semble pas que cette hypothèse puisse être retenue. En effet, dans l'atteinte de la base du crâne, au cours de la maladie de Paget, la selle turcique est fréquemment déformée et aplatie. Par ailleurs Fischgold et Lièvre ont décrit à plusieurs reprises des calcifications endocrâniennes au cours de la maladie osseuse de Paget.

Troisième partie

ESSAI D'ETUDE PATHOGENIQUE DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES DE LA MALADIE OSSEUSE DE PAGET

I. — CONSIDERATIONS GENERALES

A. — DONNEES STATISTIQUES

La maladie osseuse de Paget est une affection fréquente. Les troubles mentaux qui peuvent s'y manifester à titre de complications sont très divers : syndromes dépressifs allant parfois jusqu'à la mélancolie, syndromes confusionnels, syndromes de Korsakow, délires hallucinatoires, démences artériopathiques.

Le nombre de pagétiques dans une population d'hôpital psychiatrique reste faible. En effet, de 1969 à 1971 sur les 1 622 malades entrés et traités dans le service du Docteur Aizenberg au Centre Psychothérapique de Lavaur, nous avons diagnostiqué 28 cas de maladie osseuse de Paget. Ce chiffre qui représente 1,7 % de l'ensemble de la population psychiatrique, correspond à la fréquence trouvée dans une population normale. Parmi ces 28 cas il est difficile de prouver que tous ont des troubles psychiques induits par la maladie osseuse de Paget. Aussi n'avons-nous retenu comme base de travail que les malades présentant une atteinte pagétique plurifocale avec participation crânienne, et dont le nombre était de 17 malades, soit 1,04 % des entrées sur les trois années considérées.

Nous avons suivi ces malades tant sur le plan psychiatrique que biologique et avons retenu seulement les trois malades dont la relation entre l'atteinte pagétique, le syndrome biologique et le syndrome psychiatriques présente des caractéristiques qui nous ont paru significatives.

Si l'on s'en tient à ces trois cas pour formuler une relation de cause à effet entre maladie osseuse de Paget et manifestations psychiatriques, on se rend compte que la fréquence est faible de l'ordre de 0,1 % sur toute la population psychiatrique et de 10,5 % sur l'ensemble des pagétiques présentant des troubles mentaux.

B. — DONNEES ANALOGIQUES DE NOS OBSERVATIONS

La symptômatologie des malades de nos observations présentent des analogies que nous avons soulignées au cours de notre étude.

Pour chacun des trois malades existent des crises de céphalées qui ne sont pas déclenchées par l'effort et qui ne correspondent pas aux céphalées classiques de Tinel, chères aux rhumatologues. Dans les trois cas ces crises de céphalées ne sont caractérisées ni par une fréquence, ni par une intensité déterminées. Elles amorcent l'apparition d'un tableau clinique majeur, syndrome délirant dans le premier cas, syndrome dépressif dans le second. Dans notre troisième observation elles font partie des antécédents récents de la malade.

Par ailleurs, aucun des trois malades ne présente de convexobasie. Ce signe radiologique très important explique souvent des crises de céphalées et la survenue d'un syndrome neuro-psychiatrique au cours de la maladie de Paget, comme en témoigne la publication de MM. Riser, Gayral et Lazorthes.

Le phénomène qui nous a le plus intéressé au cours de ce travail est la concordance entre le syndrome psychiatrique et le syndrome biologique. La majoration de celui-ci signe un processus évolutif des lésions pagétiques.

II. — LES GRANDS COURANTS PATHOGENIQUES

A. — LA MALADIE DE PAGET DANS LE CADRE DES MALADIES DE SYSTEME

Depuis les travaux de Touraine en 1940, de nombreux auteurs pensent que la maladie osseuse de Paget peut être rattachée aux maladies du tissu collagène et du tissu conjonctif.

En effet, la maladie de Paget présente parfois des lésions du tissu conjonctif analogues à celles que l'on rencontre dans certains types de rétinopathies (stries angioides de la rétine), notamment dans le pseudo-xanthome élastique, dans le syndrome de Groenblad-Strandberg et dans l'élastorrhexie systématisée.

C'est l'activité des cellules osseuses qui est le plus troublée dans la maladie de Paget. Il existe une perturbation du fonctionnement cellulaire qui porte sur les ostéoclastes, les ostéoblastes, les ostéocytes et les cellules conjonctives de la moelle. Toutes ces cellules, comme l'affirme Lièvre, sont des cellules conjonctives, des cellules d'une même souche dont l'activité est déviée. Ce qui est caractéristique dans la maladie de Paget, c'est l'atteinte de deux types cellulaires, l'un spécialisé dans la destruction, l'autre dans l'édification de la trame osseuse.

Depuis les travaux de Rowland en 1933 et les constatations de Terry en 1954 sur les lésions de la membrane vitrée de la choroïde, Legrand, Linquette et Lambert ont établi que ces altérations oculaires sont susceptibles d'être rencontrées chez 8 % de pagétiques. Dans la maladie de Paget comme dans l'élastorrhéxie, on trouve des lésions de chorio-rétinite atrophique (cas de notre observation n° 3). A ce jour, six cas ont été décrits d'association de maladie de Paget, de lésions oculaires et de lésions cutanées (Woodock, Scaffer, Paton etc...).

B. — ARTERIOSCLEROSE CEREBRALE ET MALADIE DE PAGET

Depuis la thèse de Vincent en 1904, quelques publications ont traité de l'évolution démentielle de la maladie de Paget. Il s'agit le plus souvent d'une démence mixte, artériopathique et sénile. En effet, compte tenu des modifications du tissu élastique des artères et des artérioles (fragmentation en chapelet de la limitante élastique avec dépôts calciques) chez bon

nombre de sujets pagétiques âgés, le pourcentage de troubles cérébraux par artériosclérose serait beaucoup plus élevé que dans les populations non pagétiques. Par ailleurs les accidents ischémiques, compte tenu de cette particularité, seraient moins fréquents chez les pagétiques que dans une population non pagétique.

Ces calcifications artérielles sont souvent bien visibles sur les clichés radiologiques, c'est le cas pour les malades de nos observations n°s 1 et 3 qui présentent des calcifications des artères humérales et fémorales. Les pièces anatomo-pathologiques montrent souvent que les calcifications sont très fréquentes au niveau des artérioles cérébrales, mais cet état est difficilement visible en radiologie.

Sur le plan clinique la démence artériopathique chez un pagétique évolue lentement. Il n'existe pas de rémission des troubles comme nous le rencontrons dans nos observations n°s 1 et 3.

Dans ces deux cas les signes cliniques sont assez analogues, ils portent en effet sur le déficit mnésique et sur le déficit de l'orientation temporo-spatiale. L'intensité de la symptômatologie qui va crescendo se fond pour le premier cas dans un syndrome délirant et pour le troisième dans un syndrome comateux. Les deux malades ont un fond d'œil altéré caractérisé par des signes importants d'artériosclérose rétinienne.

Pour ces deux cas, la participation de l'artériosclérose cérébrale dans la genèse et le développement des manifestations psychiatriques est probable, mais insuffisante pour expliquer à elle seule leur rythmicité, leur rémission et leur concordance avec le syndrome biologique.

Par ailleurs le malade de notre observation n° 2 présente un ensemble de troubles à évolution analogue alors que rien ne permet d'affirmer qu'il est porteur de signes d'artériosclérose cérébrale.

C. — LE ROLE DES DEFOMATIONS CRANIENNES PAGETIQUES DANS la PATHOGENIE DE CERTAINS SYNDROMES PSYCHIATRIQUES

Depuis la première description d'un syndrome neuro-psychiatrique secondaire à une impression basilaire par Pierre Marie et Leri en 1913, de nombreux auteurs ont tenté d'élucider la pathogénie des troubles encéphaliques dus aux modifications des os du crâne dans la maladie osseuse de Paget.

MM. Riser, Gayral et Lazorthes décrivent en 1948 le cas d'une malade de 51 ans qui présente un syndrome mélancolique typique grave associé à une maladie osseuse de Paget exclusivement localisée au crâne et évoluant depuis treize ans. Le remaniement pagétique a entraîné une platybasie et une convexobasie très importantes (aplatissement de la base du crâne et ascension du trou occipital). Cette déformation en entraînant une réduction de la capacité de la fosse postérieure provoque

un syndrome d'hypertension intra-crânienne traité par trépanation décompressive. A cela succède un état mélancolique grave avec tentative de suicide qu'aucune thérapeutique ne permet de juguler. Cette malade ne présentait avant cet événement aucun antécédent psychiatrique.

En 1967, Bricaire, Pertuiset et Gautier décrivent un cas analogue par la monstruosité de la convexobasie et un peu différent sur le plan neuro-psychiatrique. Les troubles psychiatriques difficiles à systématiser sont dominés par un syndrome confusionnel.

Moreton et Bull ont pu préciser qu'un grand nombre de pagétiques présentant une impression basilaire très considérable étaient dépourvus de signes neuro-psychiatriques. Il est à noter cependant que dans toutes les publications que nous avons compulsées, faisant état de syndromes neuro-psychiatriques, les malades présentent des lésions pagétiques crâniennes. Biasci incrimine même l'action directe de l'ostéite sur la masse cérébrale dans un cas où l'examen anatomo-pathologique des os du crâne s'est avéré normal !

Il est fréquent de constater que souvent la lésion pagétique est minime en regard de l'importance du syndrome psychiatrique.

Les malades de nos trois observations présentent des lésions pagétiques importantes et nombreuses, à l'exception du malade de l'observation n° 2 porteur d'une lésion floconneuse unique. Dans les trois cas il n'existe pas de convexobasie.

D. — LES CRISES DE CEPHALEES

Si la surdité survenant chez le pagétique est presque entièrement élucidée (atteinte de l'oreille interne, étirement et compression du nerf auditif), il n'en est pas de même des céphalgies. Si assez souvent la crise de céphalée éclate et se manifeste au cours dn'un effort chez un pagétique présentant une platybasie et une convexobasie débutante, très fréquemment aussi elle survient chez des sujets présentant des lésions pagétiques situées uniquement au niveau de la voûte du crâne. Les caractères de ces céphalalgies sont difficiles à systématiser. Pour certains auteurs elles sont d'emblée diffuses, pour d'autres localisées d'abord et diffuses ensuite, pour d'autres encore elles sont d'emblée localisées et leurs irradiations demeurent bien limitées.

Chez deux de nos malades (observations n°s 1 et 2) où nous avons pu les étudier dans chacune de leurs manifestations, les crises céphalalgiques débutent au niveau de la base du crâne et irradient vers les régions fronto-pariétales gauche et droite avant de diffuser.

Toutes les observations et publications mettent l'accent sur un point commun, la brutalité de leur installation. Pour Lièvre elles sont surtout des céphalées d'effort, épisodiques, pour d'autres elles surviennent sans effort, pour d'autres encore elles sont permanentes (cas de Joubert), pour d'autres enfin elles peuvent précéder de plusieurs mois l'apparition d'une lésion pagétique radio-visible.

Dans la mesure où le malade présente des lésions pagétiques uniquement situées au niveau de la voûte du crâne (cas du malade de notre observation n° 2) il est difficile de comprendre la pathogénie des crises céphalalgiques débutant à la base et irradiant vers la voûte. Il est effectivement possible qu'elles soient liées à un processus pagétique de la base en voie de constitution et difficilement radiovisible.

Néanmoins l'interprétation des crises de céphalées dans un grand nombre de cas demeure délicate.

E. — LA MALADIE DE PAGET DECOMPENSANT UN SYNDROME PSYCHIATRIQUE LATENT

Les complications psychiatriques de la maladie osseuse de Paget, loin d'être exceptionnelles ne sont pas très fréquentes. Les manifestations psychiatriques entrent dans le cadre des complications et non dans l'évolution naturelle de la maladie. Si les troubles psychiques sont susceptibles d'être compris lorsqu'il existe d'importantes déformations crâniennes ou un syndrome d'hypertension intra-crânienne, il n'en est pas de même lorsque les altérations osseuses sont minimes.

Pour de nombreux auteurs, la psychose d'involution ou psychose sénile est assez fréquemment rencontrée chez les pagétiques âgés. L'artériosclérose cérébrale plus fréquente chez les pagétiques que chez les non pagétiques en favoriserait l'éclosion. Elle est surtout marquée par l'affaiblissement intellectuel et les troubles de l'affectivité. Elle se caractérise selon Kissel par une involution progressive des facultés mentales et des épisodes délirants de type hallucinatoire.

A côté de cette forme liée selon de nombreux auteurs à l'artériosclérose cérébrale induite par les processus pagétiques, existent des formes abiotrophiques avec atrophie cérébrale vérifiée par encéphalographie gazeuse fractionnée (Baruk et Munaged), des formes associées à une maladie de Pick ou associées à un gliome cérébral (Baruk et Munaged). Dans ces cas la symptomatologie est explicable en fonction de la multiplicité des lésions organiques. Il est des pagétiques où le syndrome psychiatrique présente une note différente, psychose maniaco-dépressive, syndromes mélancoliques résistant à toute thérapeutique. Dans ces cas l'explication pathogénique est très souvent délicate, les hypothèses fort nombreuses et contradictoires.

Pour de nombreux auteurs la maladie osseuse de Paget décompense sur le mode psychiatrique une structure psychique fragile. Dans ce cas la maladie osseuse de Paget n'aurait qu'un rôle favorisant. Cet aspect théorique est probable chez nombre de pagétiques qui présentent un syndrome dépressif à symptomatologie fluctuante. Mais il est d'autres malades par ailleurs où la maladie de Paget doit être retenue comme étiologie du syndrome au moment d'une poussée évolutive des lésions pagétiques comme en témoignent les données biologiques.

III. — CONCLUSIONS

Dans les trois cas que nous avons étudiés, il existe un parallélisme étroit entre le syndrome psychiatrique et le syndrome biologique témoin d'une poussée évolutive des lésions osseuses.

Dans l'observation n° 1 dont la rythmicité des troubles psychiques nous a particulièrement intrigué, le malade présente des crises de céphalées qui précèdent un syndrome délirant à thème de persécution associé à une note confusionnelle. Le syndrome biologique est caractérisé par l'augmentation de la phosphatasémie alcaline, alors que la citratémie décroît et que l'hydroxyprolinurie se maintient à un niveau pathologique élevé. Le syndrome biologique précède l'apparition du syndrome psychiatrique et décroît d'intensité avec un peu de retard sur celui-ci.

Dans l'observation n° 2, nous notons que le malade présente un syndrome dépressif depuis environ quatre ans avant la découverte radiologique de la maladie osseuse de Paget. Le syndrome psychiatrique évolue en trois phases successives, crise de céphalée, épisode confusionnel et syndrome dépressif avec polydypsie. Le syndrome biologique caractérisé par l'élévation de la phosphatasémie alcaline et de la VS s'installe avec un peu de retard sur le syndrome psychiatrique.

Dans l'observation n° 3, la malade présente un syndrome confusionnel qui évolue en quelques semaines et qui se termine par un syndrome comateux. Le syndrome biologique qui se caractérise par l'élévation de la phosphatasémie alcaline ; de la calcémie et de la VS, alors que l'hydroxyprolinurie se maintient à un niveau très élevé, est parallèle à l'évolution du syndrome psychiatrique. Ce syndrome biologique diminue progressivement d'intensité après la phase comateuse, alors que le syndrome psychiatrique diminue entièrement.

Les constatations de ces trois cas mettent en relief trois types d'évolutions analogues, et il paraît évident que chaque fois le syndrome psychiatrique est intimement lié à l'évolutivité des lésions pagétiques.

Il est délicat de vouloir expliquer d'une manière uniciste les troubles psychiatriques dans ces trois observations. Il est préférable de formuler plusieurs types d'hypothèses qui donneront une vue d'ensemble plus proche de la réalité.

1) L'action directe des lésions de la base en phase évolutive sur la masse cérébrale, associée à l'action des lésions de l'artériosclérose cérébrale. Cette hypothèse peut être vraisemblable pour les observations n°s 1 et 3. Dans le cas de l'observation n° 2 le malade ne présente ni lésion osseuse de la base du crâne, ni artériosclérose cérébrale.

2) L'action directe sur l'encéphale de micro-lésions évolutives de la base. Cette hypothèse très théorique aurait l'avantage d'expliquer en partie la polydypsie épisodique du malade de l'observation n° 2, dans la mesure où l'on admet que des lésions pagétiques (non radiovisibles dans ce cas) irritent la région infundibulo-tubérienne, et que la polydypsie n'est pas un épiphénomène des troubles psychiques.

Dans le cas de l'observation n° 3, il existe d'importantes calcifications supra-sellaires et des modifications considérables de la selle turcique qui peuvent expliquer la compression du chiasma optique, et l'hémianopsie bitemporale et la sub-cécité qui en découlent. L'ensemble des lésions nous a fait davantage penser dans ce contexte à une atteinte pagétique de la base qu'à l'existence d'un crânio-pharyngiome associé. Malgré la présence de troubles osseux aussi importants, il n'existe pas de manifestations inhérentes à une perturbation éventuelle du système hypothalamo-hypophysaire.

3) Les deux premiers types d'hypothèses adaptés à chacun de nos cas sont loin d'être satisfaisants. Aussi devons-nous choisir hypothétiquement une troisième voie ouverte sur des perspectives d'avenir, celle d'un trouble profond de certains métabolismes (notamment du calcium et du phosphore) issu de la destruction et de la reconstruction osseuses, qui pourrait éventuellement avoir une incidence sur le métabolisme des cellules cérébrales.

CONCLUSION

Nous avons exposé trois cas de syndromes psychiatriques compliquant la maladie osseuse de Paget. Nous les avons inscrits dans le contexte clinique général de la maladie afin de grouper la composante somatique et la composante psychique en un tout unitaire.

Ces trois cas nous ont paru originaux par l'analogie de leurs traits symptomatiques et par celle de leur évolution. Chacun se manifeste avec ses particularités propres lors d'une poussée évolutive des lésions pagétiques comme en témoigne le syndrome biologique.

Ces trois syndromes psychiatriques sont certainement le résultat de facteurs multiples difficiles à cerner et à élucider clairement. Comment pourrait-il en être autrement alors que la pathogénie des lésions pagétiques demeure encore inconnue ? Maladie osseuse, maladie générale systémique susceptible de toucher les organes essentiels à la vie, complications psychiatriques soutenues par les uns, récusées par les autres, tout nous a incité à demeurer dans les limites d'une dynamique organiciste.

Fidèle aux leçons de nos Maîtres, nous avons pris le temps d'écouter et d'observer nos malades, étape capitale à la compréhension et à la réflexion dans les sciences médicales. Le reste, échafaudage de systèmes et de théories dans un cadre nosologique et pathogénique où règne encore l'obscurité, vient après. Mais l'essentiel est déjà accompli dans la mesure où le problème est posé.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse le 9 octobre 1972

VU : *le Président*
L. GAYRAL

Le Président du Conseil
de l'Université Paul-Sabatier
L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

1 - Baruk et Munaged. — Les troubles mentaux dans la maladie de Paget. *Psych.*, 1949, 2.

2 - Béclère (A.). — Radiographie d'un cas de maladie de Paget. *B.M. Sté Méd. Hôp. de Paris*, 1901.

3 - Bricaire, Buge, Pertuiset, Gautier et Martin. — Impression basilaire au cours d'une maladie de Paget. *B.M. Sté Hôp. Paris*, 1966.

4 - Cullère, Bertrand. — Maladie osseuse de Paget avec compression médullaire. Troubles mentaux associés. *Ann. Méd. Psych.*, 1945, 2.

5 - Epiney. — L'ostéoporose circonscrite du crâne. *Revue rhum.*, nov. 1949, 560-579.

6 - Florian, Cuta, Aronovici. — Un cas de maladie de Paget avec complications nerveuses. *Pres. Méd.*, 1967, 7.

7 - Fourot. — Contribution à l'étude des troubles métaboliques de la maladie de Paget. Thèse Paris, 1965.

8 - Joubert, Echenoz, Misrahi. — Syndrome psychonévrotique révélateur d'une maladie osseuse de Paget. *Rev. Neurol.*, 1958, 98.

9 - Kay. — Phosphatases plasmatiques dans la maladie de Paget et dans d'autres maladies osseuses. *Brit. J. Exp. Path.*, 1929, 10.

10 - Kissel, Schmitt, Barrucand. — Les complications neuropsychiatriques de la maladie de Paget. *Encép.*, 1967, 56.

11. - Léaulard. — Relations entre maladie osseuse de Paget et syndrome de Groenblad-Strandberg. 1966.

12 - Lièvre. — La maladie osseuse de Paget. *Praxis*, 1967.

13 - Lièvre. — Ostéoporose circonscrite du crâne et céphalées d'effort. *B.M. Sté Méd. Hôp. Paris*, 1947, 63.

14 - Loeper, Bonnet, Forestier. — Sur un cas de maladie de Paget à forme comateuse. *B.M. Sté Hôp. Paris*, 1965, 116.

15 - Luxton. — Maladie de Paget associée à la Thyroïdite de Hashimoto. *Lancet*, 1957, 272.

16 - Messimy. — Complications neuropsychiatriques de la maladie de Paget à localisation crânienne. *Exp. Sci. Fr.*, 1960.

17 - Messimy, Fischgold. — Forme comateuse récidivante de la maladie de Paget à localisation crânienne. *Pres. Méd.*, 1960, 68.

18 - Nagant, Krane. — Maladie osseuse de Paget, observations cliniques et métaboliques. *Méd.*, 1964, 43.

19 - Riser, Gayral, Lazorthes. — Etat mélancolique grave au cours d'une maladie osseuse de Paget à localisation crânienne exclusive. *Ann. Méd. Psych.*, 1948, 2.

20 - Serre, Labauge, Simon, Denan. — Les compressions médullaires de la maladie de Paget. *Rev. Rhum.*, 1962, 29.